

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

**Defective images within this document are accurate representations of
the original documents submitted by the applicant.**

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-195392

⑪ Int. Cl.⁴

C 07 F 9/58
A 61 K 31/675

識別記号

AAY
ABN
ABS
ABU

庁内整理番号

6917-4H
7252-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)8月28日

審査請求 未請求 発明の数 4 (全12頁)

⑭ 発明の名称 ジヒドロピリジン-5-ホスホンアミド酸類

⑮ 特 願 昭61-36402

⑯ 出 願 昭61(1986)2月20日

⑰ 発 明 者 上 川 路 益 昌 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑱ 発 明 者 瀬 戸 浄 智 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑲ 発 明 者 迫 田 良 三 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑳ 発 明 者 田 中 作 彌 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社生物化学研究所内

㉑ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

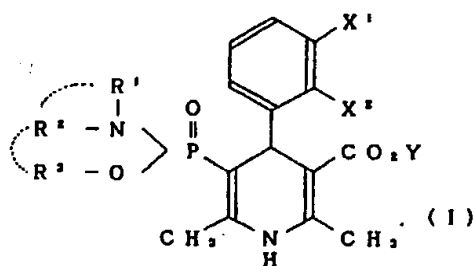
明 細 書

1. 発明の名称

ジヒドロピリジン-5-ホスホンアミド酸類

2. 特許請求の範囲

(I) 一般式(1)



(式中、X¹、X²はお互いに同一または異なり、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子、または塩素原子を意味し；

R¹、R²はお互いに同一または異なり水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝したアルキル基か、またはR¹とR²が一緒になって、低級

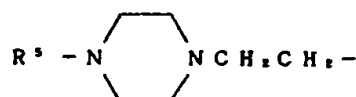
アルキル基によって置換されてもよい1,4-ブチレン基を意味し；

R³は炭素数1～10の直鎖のもしくは分枝したアルキル基か、またはR³とR⁴が一緒になって低級アルキル基によって置換されてもよいエチレン基または1,3-プロピレン基を意味し；

Yは炭素数1～4の直鎖のもしくは分枝したアルキル基か、



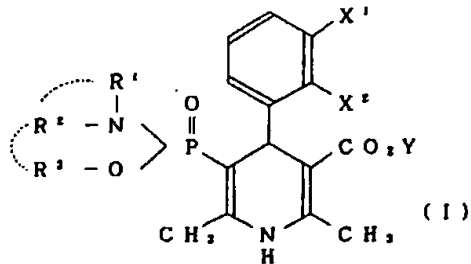
(式中R³、R⁴は同一または異なり、1～2個のフェニル基によって置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を意味する)か、



(式中R⁵は上記と同じ意味である)を意味する。)で表わされる化合物および塩形成能のある一般式(1)で表わされる化合物の薬理学的に許容され

る塩。

(2) 一般式 (I)

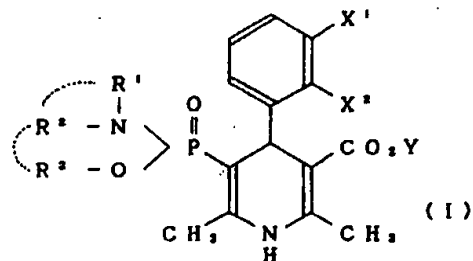


(式中、X¹、X² はお互いに同一または異なり、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子、または塩素原子を意味し；

R¹、R² はお互いに同一または異なり水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝したアルキル基か、またはR¹とR²が一緒になって、低級アルキル基によって置換されてもよい1,4-ブチレン基を意味し；

R³ は炭素数1～10の直鎖のもしくは分枝し

(3) 一般式 (I)



(式中、X¹、X² はお互いに同一または異なり、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子、または塩素原子を意味し；

R¹、R² はお互いに同一または異なり水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝したアルキル基か、またはR¹とR²が一緒になって、低級アルキル基によって置換されてもよい1,4-ブチレン基を意味し；

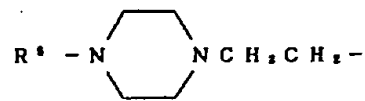
R³ は炭素数1～10の直鎖のもしくは分枝したアルキル基か、またはR³とR³が一緒になって低級アルキル基によって置換されてもよいエチ

ルアルキル基か、またはR³とR³が一緒になって低級アルキル基によって置換されてもよいエチレン基または1,3-プロピレン基を意味し；

Yは炭素数1～4の直鎖のもしくは分枝したアルキル基か、



(式中R³、R³は同一または異なり、1～2個のフェニル基によって置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を意味する) か、



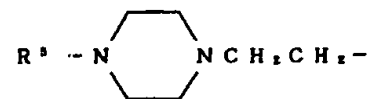
(式中R³は上記と同じ意味である)を意味する。)で表わされる化合物および塩形成能のある一般式(I)で表わされる化合物の薬理学的に許容される塩を含有することと特徴とする循環器系疾病治療のための組成物。(以下、余白)

レン基または1,3-プロピレン基を意味し；

Yは炭素数1～4の直鎖のもしくは分枝したアルキル基か、

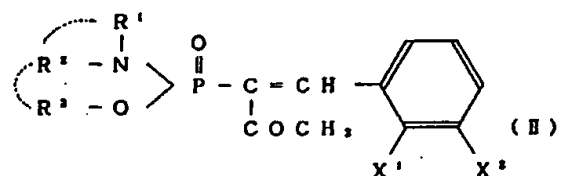


(式中R³、R³は同一または異なり、1～2個のフェニル基によって置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を意味する) か、



(式中R³は上記と同じ意味である)を意味する。)で表される化合物の製造法において、

一般式 (II)



(式中、X¹、X²、R¹、R²、R³は一般式(I)の

説明と同じである。)で示される化合物に、

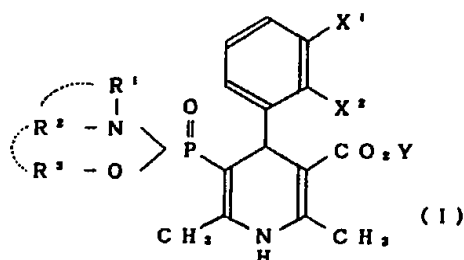
一般式(III)



(式中、Yは一般式(I)の説明と同じ意味である。)で示される化合物を反応させることを特徴とする製造法。

注

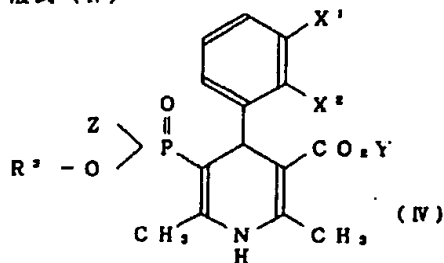
(4)一般式(I)



(式中、X¹、X²はお互いに同一または異なり、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていて、もよい低級アルコキシ基、フッ素原子、または塩

(式中R³は上記と同じ意味である)を意味する。)で表される化合物の製造法において、

例 一般式(IV)



(式中X¹、X²、R³、Yは一般式(I)の説明と同じ意味であり、Zは水酸基か塩素原子を意味する。)で示される化合物に、

一般式(V)



(式中、R¹、R²は一般式(I)の説明と同じ意味である。)で示される化合物を反応させることを特徴とする製造法。

素原子を意味し、

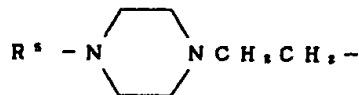
R¹、R²はお互いに同一または異なり水素原子、炭素数1~6の直鎖もしくは分枝したアルキル基か、またはR¹とR²が一緒になって、低級アルキル基によって置換されてもよい1,4-ブチレン基を意味し、

R³は炭素数1~10の直鎖のもしくは分枝したアルキル基か、またはR³とR³が一緒になって低級アルキル基によって置換されてもよいエチレン基または1,3-プロピレン基を意味し、

Yは炭素数1~4の直鎖のもしくは分枝したアルキル基か、



(式中R⁴、R⁴は同一または異なり、1~2個のフェニル基によって置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基を意味する)か、



3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新規な1,4-ジヒドロピリジン-5-ホスホンアミド酸誘導体、その製造法並びにこれらの化合物を含有することを特徴とする循環器系作用薬に関する。

(従来の技術)

1,4-ジヒドロピリジン類はカルシウム拮抗作用により、平滑筋および心筋の収縮を抑制させるので、冠疾患、脳疾患、高血圧症および不整脈の治療に使用できることが知られている(A. Fleckenstein, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 17, 149~166 (1977)参照)。これらの化合物はジヒドロピリジン環の3,5位にカルボン酸エステル基をもっている点の特徴であるが、これをホスホン酸エステルに置換しても同様な活性を有することが報告された(特開昭59-161392)。しかしながら、この中で具体的に示されているものはホスホン酸ジエステルのみである。

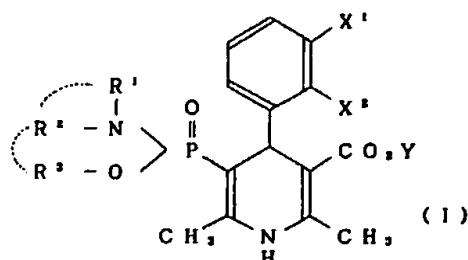
(発明が解決しようとする問題点、本発明化合物

の作用)

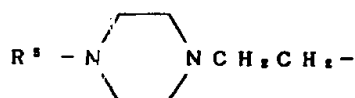
本発明者は新規な 1,4-ジヒドロピリジン-5-ホスホンアミド酸誘導体を合成しその薬理活性を試験したところ、強い降圧作用をもつことを見出した。しかもこれらの化合物は、経口投与した場合作用が緩徐にあらわれ、心悸亢進が認められないという臨床的に有用な特長をもつことを発見した。

(問題点を解決するための手段)

本発明は一般式 (I)



(式中、X¹、X² はお互いに同一または異なり、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、ハロゲン原子によって置換されて



(式中 R⁴ は上記と同じ意味である。)を意味する。)で表わされる化合物および塩形成能のある一般式 (I) で表わされる化合物の薬理学的に許容される塩に関する。

一般式 (I) で表わされる化合物には、幾何異性体や光学異性体が存在し得るが、本発明はこれらおよびこれらのうちの塩形成能のある化合物の薬理学的に許容される塩も包含する。

また本発明は上記一般式 (I) で表わされる化合物またその塩形成能のある化合物の薬理学的に許容される塩を含有することを特徴とする循環器系疾病治療のための組成物に関する。

また、本発明は一般式 (II) (以下、余白)

もよい低級アルコキシ基、フッ素原子、または塩素原子を意味し；

R¹、R² はお互いに同一または異なり水素原子、炭素数 1~6 の直鎖もしくは分枝したアルキル基か、または R¹ と R² が一緒になって、低級アルキル基によって置換されてもよい 1,4-ブチレン基を意味し；

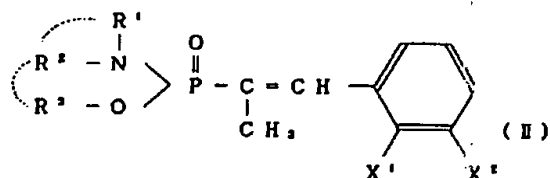
R³ は炭素数 1~10 の直鎖のもしくは分枝したアルキル基、または R³ と R³ が一緒になって低級アルキル基によって置換されてもよいエチレン基または 1,3-プロピレン基を意味し；

Y は炭素数 1~4 の直鎖のもしくは分枝したアルキル基か、



(式中 R⁵、R⁶ は同一または異なり、1~2 個のフェニル基によって置換されてもよい炭素数 1~4 のアルキル基を意味する) か、

(以下、余白)



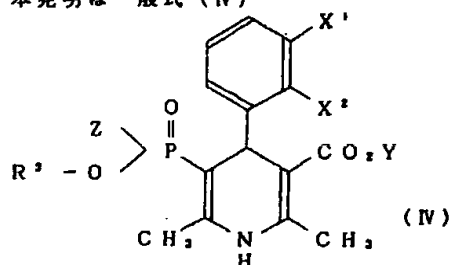
(式中、X¹、X²、R¹、R²、R³ は一般式 (I) の説明と同じである。)で示される化合物に、

一般式 (III)



(式中、Y は一般式 (I) の説明と同じ意味である。)で示される化合物を反応させることを特徴とする上述の一般式 (I) で示される化合物の製法に関する。(以下、余白)

また、本発明は一般式 (IV)



〔式中 X^1 、 X^2 、 R^3 、 Y は一般式 (I) の説明と同じ意味であり、 Z は水酸基か塩素原子を意味する。〕で示される化合物に、

一般式 (V)



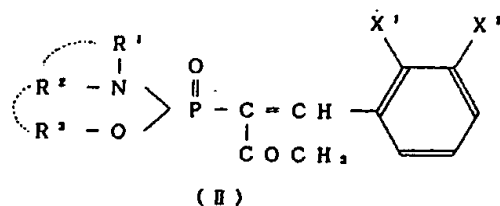
〔式中、 R^1 、 R^2 は一般式 (I) の説明と同じ意味である。〕で示される化合物を反応させることを特徴とする上述の一般式 (I) で示される化合物の製法に関する。

以下に更に詳細に説明する。

一般式 (I) で表わされる本発明化合物は下記のスキーム 1 もしくは 2 の方法によって合成され

る。

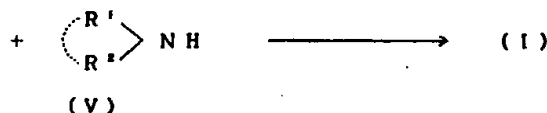
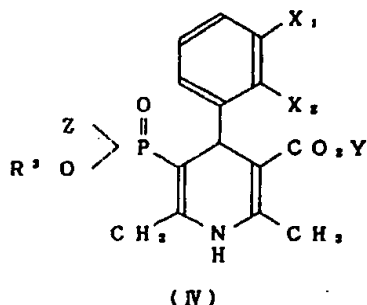
(スキーム 1)



(III)

(以下、余白)

(スキーム 2)



〔スキーム中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y 、 Z は上述の意味と同じ意味である。〕

(以下、余白)

原料化合物 (II) は新規の化合物であるが、既存の技術 (例えば、D.W.White, J. Am. Chem. Soc., 92, 7125~7135 (1970) を参照。) を応用することにより合成できる。また、原料化合物である一般式 (IV) も新規の化合物であるが、 Z が水酸基であるものは Z がシアノエトキシ基であるものを加水分解することによって得ることができる。

(特願昭 59-148979 を参照) また Z が塩素原子であるものは、 Z が水酸基である化合物にオキサリルクロリドなどの塩素化剤を処理して得ることができる。

本発明化合物は、平滑筋および心筋の収縮を抑制させる作用があるので、人間および哺乳動物の冠疾患、脳疾患、高血圧症の治療に有用である。

本発明化合物を上記疾患の治療に使用する場合、本発明化合物と薬学的に許容しうる希釈剤または担体とからなる薬学的または獣医学的組成物に形成される。

これらの組成物は経口投与に適した形例えば錠剤、液剤、散剤またはカプセル剤、経皮投与に適

した形例えば軟膏または湿布剤、吸入剤に適した形例えばスプレーに適したエアロゾルまたは溶液、非経口投与に適した形例えば注射剤として使用するのに適した無菌の水溶液剤、または肛門または膣、直腸等内に使用するのに適した坐剤の形で使用することができる。

本発明化合物を含有する上記の薬学的または獣医学的組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1～99.5%、好ましくは約0.5～95%を含有する。

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的にまたは獣医学的に活性な化合物を含ませることができる。また、これらの組成物は本発明化合物の複数を含ませることができる。

本発明化合物を含有する薬物の1日当たりの投薬量は、治療する症状の種類と程度および個人差(年齢、性別、感受性等)によって差がある。静脈内投与による1日当たりの投薬量は、体重1kg当たり活性成分0.0001～10mg、好ましくは

0.0005～1mgである。経口投与および経皮投与による1日当たりの投薬量は同様に、体重1kg当たり活性成分0.001～100mg、好ましくは0.005～10mgである。また、膣、直腸等内に坐薬の形で投与する場合の1日当たりの投薬量は同様に、体重1kg当たり活性成分0.001～200mg、好ましくは0.005～100mgである。吸入剤の活性成分の含有量は0.1～10%好ましくは0.1～2%である。これら1日当たりの投薬量を必要に応じて、1日当たり2回以上に分けて投与することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、常法で製造することができ、かつ常用の賦形剤を配合することができる。

錠剤、カプセルなどに混合できる補助剤の例は結合剤例えばトラガントゴム、アラビアゴム、とうもろこし澱粉またはゼラチン、賦形剤例えば磷酸二カルシウム、崩壊剤例えばとうもろこし澱粉、馬鈴薯澱粉、アルギン酸など、潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム、甘味剤例えばシュクロー

ズ、ラクトーズまたはサッカリン、風味剤例えばペパーミント、冬緑油またはチェリー油などである。使用単位がカプセルで有る場合は、それは前述した型の物質以外に脂肪油のような液状担体を含有しうる。被覆物としてまたは使用単位の物理的形態を変性するためにいろいろな他の物質を存在させることができる。例えば、錠剤をシュラック、糖または両方で被覆することができる。シロップまたはエリキシルは、活性化合物、甘味剤としてのシュクローズ、防腐剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、色素およびチェリーまたはオレンジフレーバーのような風味剤を含有しうる。

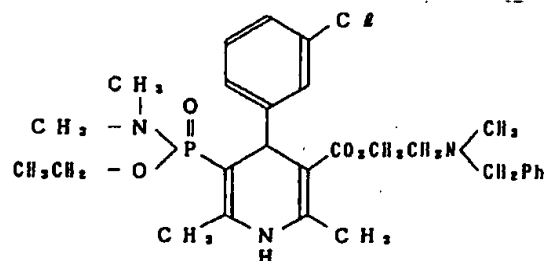
注射用の滅菌組成物は、活性物質を注射用の水、胡麻油、やし油、落花生油、綿実油などのような天然にある植物油、または、オレイン酸エチルなどのような合成脂肪ベヒクルに溶解または懸濁することによって、普通の製薬操作により処方することができる。必要に応じて緩衝剤、防腐剤、酸化防止剤などを混合することができる。

(実施例、作用と効果(試験例))

以下に本発明を実施例および試験例により更に具体的に説明する。なお、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1(合成法A)

5-(エトキシ-N, N-ジメチルアミノ-ホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-エチルエステルの合成



α-アセチル-3-クロロスチリルホスホンアミド酸 O-エチル-N, N-ジメチル エステル 1.0gと3-アミノクロトン酸 2-(N-ベ

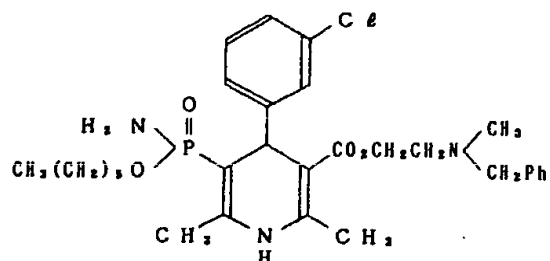
ンジル-N-メチルアミノ)-エチルエステル1.0 gをトルエン20 mlに溶解し、15時間還流した。減圧下トルエンを留去した後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液; 酢酸エチル/エタノール=9/1 (v/v), Rf=0.5)に付し表記化合物を得た。

同様に実施例2~33の化合物を合成した。表1-(ii)~(vi)に化合物の構造、収率、性状、MSスペクトルデータをまとめて記載した。

実施例34(合成法B)

5-(n-ヘキシロキシ-アミノ-ホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-エチルエステルの合成

(以下、余白)



5-(n-ヘキシロキシ-ヒドロキシ-ホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-エチルエステル1.0 gをメチレンクロライド5 mlに溶解し、オキサリルクロリド200 μlを室温で滴下し、15分攪拌した。反応容器を-30℃に冷却した。これにメチレンクロリドに溶解した過剰のアモニアを滴下し、反応温度を室温まで徐々に戻した。減圧下、溶媒を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてメチレンクロリドで抽出した。有機層を分離後無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し残渣をシリカゲルクロ

マトグラフィー(溶離液; 酢酸エチル/エタノール=9/1, v/v, Rf=0.5)に付し表記化合物を得た。

同様に実施例35~37の化合物を合成した。表1-(vii)に化合物の構造、収率、性状、MSスペクトルデータをまとめて記載した。

試験例1.

(i) カルシウム拮抗作用

モルモット摘出官腸紐を栄養液中に1 gの張力をかけてつるし、安定するを待つ。栄養液をカルシウムフリー高カリウム溶液に置換し10~20分後塩化カルシウム10 mMを加えて収縮させ、張力が安定してから被検薬を累積的に投与し、50%弛緩させるのに必要な被検薬の濃度ID₅₀(M)を求めその逆対数根(pID₅₀)を算出した。その結果を表2に記載した。

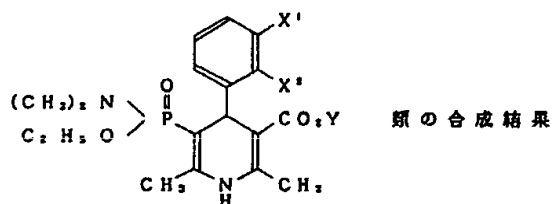
(ii) 降圧作用

本発明化合物の血圧降下作用をウレタン-α-クロラロースで麻酔したSHR(自然発生高血圧ラット)を用いて試験した。この試験は、3~

5匹のSHRを一群とし、各ラットの大腿動脈における血圧を観血的に測定した。各化合物は3%ツイーン(tween)80-生理食塩水に溶解し大腿動脈に注入した。薬量と最大降圧率の相関から30%降圧するのに要する薬量ED₃₀(mg/kg)を求めた。結果を表2に記載した。

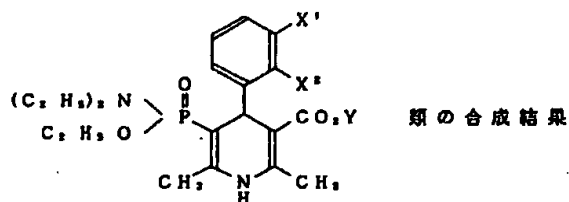
(以下、余白)

(表1-(A))



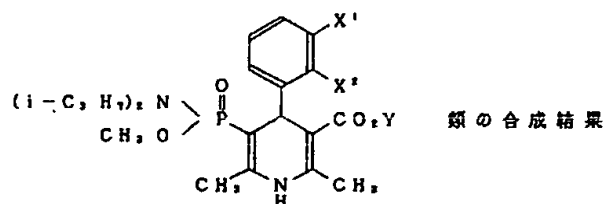
実施例	X'	X''	Y	収率 (%)	性 状 (mp)	合成法	MS (m/e)
1	Cl	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-phenyl} \end{cases}$	81	黄色油状物	A	134(83), 147(100), 545(4, M ⁺)
2	NO ₂	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-phenyl} \end{cases}$	71	黄色油状物	A	134(100), 147(93), 556(5, M ⁺)
3	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-phenyl} \end{cases}$	81	黄色油状物	A	134(100), 147(88), 545(4, M ⁺)
4	Cl	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-phenyl} \end{cases}$	71	黄色油状物	A	134(90), 147(100), 579(4, M ⁺)
5	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{N} \diagdown \\ \text{CH(phenyl)}_2 \end{matrix}$	79	淡黄色油状物	A	44(73), 167(100), 676(4, M ⁺)
6	H	Cl	CH ₃	38	黄色固体	A	347(37), 375(100), 412(2, M ⁺)

(表1-(B))



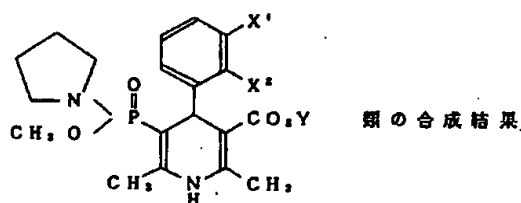
実施例	X'	X''	Y	収率 (%)	性 状 (mp)	合成法	MS (m/e)
7	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-phenyl} \end{cases}$	15	橙色油状物	A	148(100), 425(68), 573(27, M ⁺)
8	Cl	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-phenyl} \end{cases}$	48	黄色油状物	A	134(53), 147(100), 573(6, M ⁺)
8の異性体	"	"	"	23	黄色油状物	A	134(70), 147(100), 573(12, M ⁺)
9	NO ₂	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-phenyl} \end{cases}$	53	橙色油状物	A	134(68), 147(100), 584(15, M ⁺)
10	H	CF ₃	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-phenyl} \end{cases}$	16	黄色油状物	A	148(100), 462(62), 607(9, M ⁺)
11	Cl	H	CH ₃	12	黄色油状物	A	260(33), 329(100), 367(93), 440(6)
11の異性体	"	"	"	39	黄色固体 (192~194℃)	A	216(18), 367(100), 438(16, M ⁺)

(表1-(3))



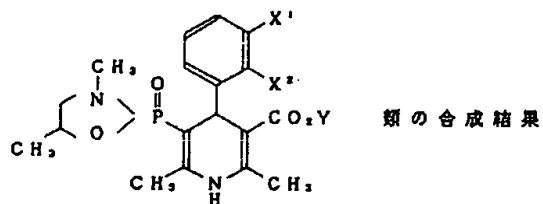
実施例	X ¹	X ²	Y	収率 (%)	性 状 (mp)	合成法	MS (m/e)
12	H	Cl	CH ₃	20	黄色固体 (267~269℃)	A	未測定
13	H	Cl	CH ₂ CH ₂ N < $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_2-phenyl \end{matrix}$	15	黄色油状物	A	148(100), 329(37), 439(24), 588(15)
14	Cl	H	CH ₂ CH ₂ N < $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_2-phenyl \end{matrix}$	7	黄色油状物	A	147(100), 329(25), 587(5, M ⁺)
14の異性体	"	"	"	20	黄色油状物	A	147(100), 329(15), 587(2, M ⁺)
15	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ N < $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_2-phenyl \end{matrix}$	7	黄色油状物	A	147(100), 581(7), 598(2, M ⁺)
15の異性体	"	"	"	29	黄色油状物	A	147(100), 329(3), 581(15)
16	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ N < $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_2-phenyl \end{matrix}$	13	黄色油状物	A	147(100), 329(20), 620(2, M ⁺)

(表1-(4))



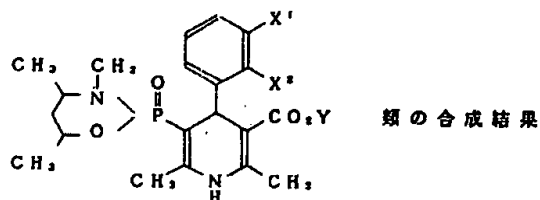
実施例	X ¹	X ²	Y	収率 (%)	性 状 (mp)	合成法	MS (m/e)
17	Cl	H	CH ₂ CH ₂ N < $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_2-phenyl \end{matrix}$	60	黄色油状物	A	147(100), 299(15), 557(6, M ⁺)
18	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ N < $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_2-phenyl \end{matrix}$	61	黄色油状物	A	147(100), 551(20), 568(8, M ⁺)
19	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ N < $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_2-phenyl \end{matrix}$	38	黄色油状物	A	147(100), 299(15), 591(3, M ⁺)
20	H	Cl	CH ₂ CH ₂ N < $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_2-phenyl \end{matrix}$	10	黄色油状物	A	134(100), 148(98), 409(27), 557(7, M ⁺)
21	H	Cl	CH ₂ CH ₂ N < $\begin{matrix} \text{N} \\ \text{N} \end{matrix} \text{CH(phenyl)}_2$	18	黄色油状物	A	167(100), 409(10), 688(5, M ⁺)

(表1-(5))



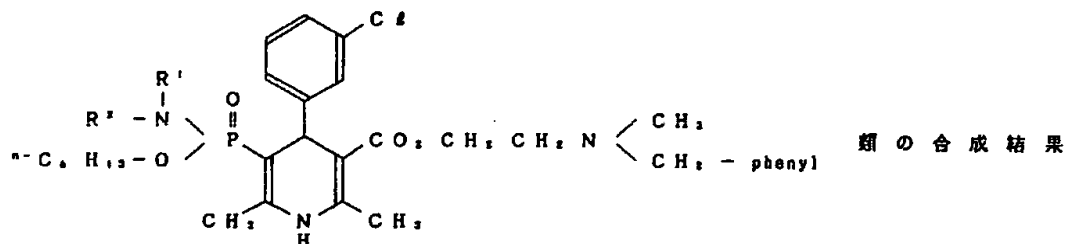
実施例	X¹	X²	Y	収率 (%)	性 状 (mp)	合成法	MS (m/e)
22	H	Cl	CH₃	36	黄色油状物	A	166(100), 299(54), 410(8, M⁺)
23	NO₂	H	CH₂CH₂N(CH₂-phenyl)	30	黄色油状物	A	134(100), 147(90), 554(3, M⁺)
24	Cl	H	CH₂CH₂N(CH₂-phenyl)	13	黄色油状物	A	134(100), 147(71), 543(3, M⁺)
25	H	Cl	CH₂CH₂N(CH₂-phenyl)	29	黄色油状物	A	134(93), 147(100), 543(7, M⁺)
26	Cl	Cl	CH₂CH₂N(CH₂-phenyl)	22	黄色油状物	A	134(100), 147(63), 577(1, M⁺)
27	H	Cl	CH₂CH₂N(CH₂-phenyl)₂	26	黄色油状物	A	167(100), 379(45), 674(22, M⁺)

(表1-(6))



実施例	X¹	X²	Y	収率 (%)	性 状 (mp)	合成法	MS (m/e)
28	H	Cl	CH₃	54	黄色固体	A	58(100), 327(73), 438(18, M⁺)
29	NO₂	H	CH₂CH₂N(CH₂-phenyl)	69	橙色油状物	A	44(100), 58(59), 582(1, M⁺)
29の異性体	"	"	"	70	橙色固体	A	134(80), 147(100), 582(6, M⁺)
30	Cl	Cl	CH₂CH₂N(CH₂-phenyl)	54	橙色固体	A	44(100), 147(51), 605(1, M⁺)
31	H	Cl	CH₂CH₂N(CH₂-phenyl)	60	橙色固体	A	134(100), 147(96), 571(7, M⁺)
32	Cl	H	CH₂CH₂N(CH₂-phenyl)	77	橙色固体	A	134(72), 147(100), 571(11, M⁺)
33	H	Cl	CH₂CH₂N(CH₂-phenyl)₂	45	黄色固体	A	40(51), 167(100), 702(2, M⁺)

(表1-7)



実施例	R ¹	R ²	収率(%)	性状(mp)	合成法	MS(m/e)
34	H	H	27	無色固体 (60℃)	B	134(76), 147(100), 573(5, M ⁺)
35	H	CH ₃	47	黄色油状物	B	134(59), 147(100), 587(5, M ⁺)
36	CH ₃	CH ₃	25	黄色油状物	B	134(71), 147(100), 601(9, M ⁺)
36の異性体	"	"	20	黄色油状物	B	134(78), 147(100), 601(4, M ⁺)
37	Et	Et	20	黄色油状物	B	134(85), 147(100), 629(4, M ⁺)

表2 カルシウム拮抗作用(pID₅₀)と
降圧作用(ED₅₀)

被検化合物	pID ₅₀	ED ₅₀
実施例1の化合物の塩酸塩	7.4	0.26
実施例13の化合物の塩酸塩	7.4	1.4
実施例17の化合物	8.5	0.77
実施例27の化合物の塩酸塩	8.0	0.17

製剤例1:錠剤

成分(1000錠)

実施例1の化合物の塩酸塩	5.0(g)
乳糖	190.0
コーンスターチ	75.0
微結晶セルロース	25.0
メチルセルロース	3.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0
	300.0

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一

に混合する。この混合粉末を直接打錠法で錠剤とする。一錠当たりの重量は300mgである。

製剤例2:カプセル剤

成分(1000錠)

実施例1の化合物の塩酸塩	5(g)
コーンスターチ	145
微結晶セルロース	145
ステアリン酸マグネシウム	5

300

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を硬カプセルに充填する。1カプセル当りの内容物は300mgである。

製剤例3:シロップ剤

成分(2%液)

実施例1の化合物の塩酸塩	2.0(g)
白糖	30.0
グリセリン	5.0
香味剤	0.1

96%エタノール	10.0
p-オキシ安息香酸メチル	0.03
蒸留水	全量100.0gにする量

白糖および実施例1の化合物の塩酸塩を60gの温水に溶解した後、冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味剤溶液を加えた。ついでこの混合物に水を加えて全量100.0gにした。

製剤例4：散 剤

実施例1の化合物の塩酸塩	1.0(g)
乳 糖	88.0
微結晶セルロース	10.0
メチルセルロース	1.0
	100.0

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合した。

特許出願人 日産化学工業株式会社